

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

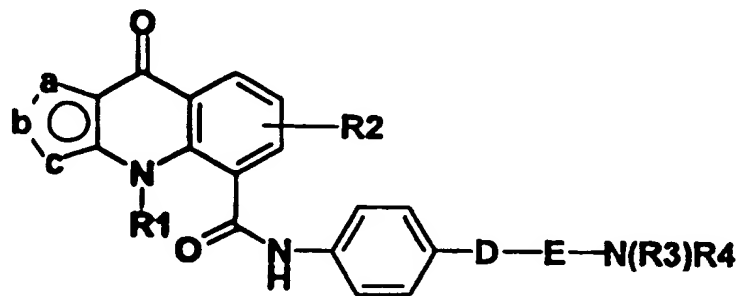
**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 495/04, A61K 31/445</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 97/28166</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. August 1997 (07.08.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/00404</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Januar 1997 (30.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  196 03 508.2      1. Februar 1996 (01.02.96)      DE  96101790.2      8. Februar 1996 (08.02.96)      EP  (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: <b>AT usw.</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): <b>ZIMMERMANN, Peter; Turnierstrasse 2a, D-78462 Konstanz (DE). BOER, Rainer; Christoph-Daniel-Schenck-Strasse 20, D-78464 Konstanz (DE). GEKELER, Volker; Im Grün 15, D-78465 Konstanz (DE). ISE, Wolfgang; Tägermoosstrasse 12, D-78462 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR,</b></p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b>  Mit internationalem Recherchenbericht.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/00404</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Januar 1997 (30.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  196 03 508.2      1. Februar 1996 (01.02.96)      DE  96101790.2      8. Februar 1996 (08.02.96)      EP  (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: <b>AT usw.</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): <b>ZIMMERMANN, Peter; Turnierstrasse 2a, D-78462 Konstanz (DE). BOER, Rainer; Christoph-Daniel-Schenck-Strasse 20, D-78464 Konstanz (DE). GEKELER, Volker; Im Grün 15, D-78465 Konstanz (DE). ISE, Wolfgang; Tägermoosstrasse 12, D-78462 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR,</b></p>	<p>Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b>  Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP97/00404</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. Januar 1997 (30.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  196 03 508.2      1. Februar 1996 (01.02.96)      DE  96101790.2      8. Februar 1996 (08.02.96)      EP  (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: <b>AT usw.</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): <b>ZIMMERMANN, Peter; Turnierstrasse 2a, D-78462 Konstanz (DE). BOER, Rainer; Christoph-Daniel-Schenck-Strasse 20, D-78464 Konstanz (DE). GEKELER, Volker; Im Grün 15, D-78465 Konstanz (DE). ISE, Wolfgang; Tägermoosstrasse 12, D-78462 Konstanz (DE). BOSS, Hildegard; Staader Thalweg 4, D-78464 Konstanz (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und  (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>ULRICH, Wolf-Rüdiger [DE/DE]; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). BÄR,</b></p>	<p>Thomas [DE/DE]; Blarerstrasse 16, D-78462 Konstanz (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).</b></p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b>  Mit internationalem Recherchenbericht.</p>			
<p>(54) Title: <b>THIENOQUINOLINES</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>THIENOCHINOLINE</b></p> <div style="text-align: center; padding: 20px;">  <p style="text-align: right; margin-top: 10px;">(I)</p> </div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>Compositions of the formula (I), in which the substituents and the symbols have the meanings given in the description, are interesting resistance modulators.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und die Symbole die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind interessante Resistenzmodulatoren.</p>				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

**Thienochinoline****Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft neue Thienochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten.

**Beschreibung der Erfindung**

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen neuen Thienochinoline überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel (I) (siehe beigefügtes Formelblatt), worin

die nachfolgend mit (A) bezeichnete Teilstruktur die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Nitro oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

D Sauerstoff, Schwefel, die Gruppe -N(Z)- oder eine Bindung bedeutet, wobei Z Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

E 1-4C-Alkylen bedeutet,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet, wobei Aryl durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl bedeutet und R41, R42 und R43 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest darstellen, wobei ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest an den Positionen 1, 3 und/oder 4 substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Carboxy, Phenyl, durch R31 und R32 substituiertes Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl und durch R31 und R32 im Phenylrest substituiertes Phenyl-1-4C-alkyl, und am Benzoteil substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, 1-4C-Alkoxy und Di-1-4C-alkylamino, wobei

R31 und R32 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder 1-4C-Alkylamino bedeuten,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Cyano, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,

oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,  
und ihre Salze.

Eine Ausgestaltung der Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), worin die mit (A) bezeichnete Teilstruktur die Bedeutung (C) hat und die anderen Substituenten und Symbole die oben genannten Bedeutungen haben.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methoxy- und der Ethoxyrest genannt.

1-4C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-4C-Alkylenreste, beispielsweise für den Methylen- ( $-\text{CH}_2-$ ), Ethylen- ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), Trimethylen- ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), Tetramethylen- ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,2-Dimethylethylen- [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ], 1,1-Dimethylethylen- [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ], 2,2-Dimethylethylen- [ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ], Isopropyliden- [ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ], 1-Methylethylen- [ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ] und den 2-Methylethylenrest [ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ].

Aryl-1-4C-alkyl steht für einen der obengenannten 1-4C-Alkylreste, der durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl substituiert ist. Beispielsweise genannt seien der Benzyl-, der Phenethyl-, der 3,4-Dimethoxybenzyl-, der 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl-, der 4-Methoxybenzyl-, der 4-Methylphenyl-, der 2-Methoxybenzyl-, der 2-(4-Methoxyphenyl)ethyl-, der 2-(4-Methylphenyl)ethyl-, der 3-Methoxybenzyl- und der 3,4,5-Trimethoxybenzylrest.

Als beispielhafte, durch R31 und R32 substituierte Phenylreste seien die Reste 3,4-Dihydroxy-, 3-Hydroxy-4-methoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 2-Methoxy-, 2-Ethoxy-, 3-Methoxy-, 4-Methoxy-, 2-Hydroxy-, 3-Hydroxy-, 4-Hydroxy-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 2-Chlor-, 3-Chlor-, 3,4-Dichlor-, 2-Methyl-,

3-Methyl-, 4-Methyl-, 2,3-Dimethyl-, 2,4-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl-, 2,5-Dimethyl-, und 5-Chlor-2-methylaminophenyl genannt.

Phenyl-1-4C-alkyl steht für einen der obengenannten, durch Phenyl substituierten 1-4C-Alkylreste. Beispielsweise seien der Phenethyl- und der Benzylrest genannt.

Durch R31 und R32 im Phenylrest substituiertes Phenyl-1-4C-alkyl steht für einen der obengenannten 1-4C-Alkylreste, der durch R31 und R32 substituiertes Phenyl substituiert ist. Beispielsweise genannt seien der 3,4-Dihydroxybenzyl-, 3-Hydroxy-4-methoxybenzyl- und der 3,4-Dimethoxybenzylrest.

Di-1-4C-alkylamino steht für einen Aminorest, der durch zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien der Dimethylamino-, der Diethylamino- und der Di-isopropylaminorest genannt.

Als substituierte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinreste seien beispielsweise der 1-Methyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 1-(3,4-Dihydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 3-Carboxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-6-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 3-tert.-Butyl-6-methoxy-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 1-(3,4-Dihydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 6,7-Dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny-, 6-Hydroxy-7-methoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinoliny- und der 1-(5-Chlor-2-methylaminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinyrest genannt.

1-4C-Alkoxy-carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- ( $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ ) und der Ethoxycarbonylrest ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}-$ ) genannt.

1-4C-Alkylthio steht für einen Rest, der neben dem Schwefelatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien der Methylthio- und der Ethylthiorest genannt.

Di-1-4C-alkylaminocarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe eine der vorstehend genannten Di-1-4C-alkylaminogruppen enthält. Beispielsweise seien der Dimethylcarbamoyl- und der Diethylcarbamoylrest genannt.

1-4C-Alkylaminocarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der unten genannten 1-4C-Alkylaminoreste enthält. Beispielsweise seien der Methylcarbamoyl- und der Ethylcarbamoylrest genannt.

1-4C-Alkylamino steht für einen Aminorest, der durch einen der obengenannten 1-4C-Alkylreste substituiert ist.

Beispielhafte durch R7 substituierte Phenylreste sind der 4-Chlorphenyl-, der 3-Chlorphenyl-, der 2-Chlorphenyl-, der 4-Fluorphenyl-, der 3-Fluorphenyl- und der 2-Fluorphenylrest.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel (I) - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin die Teilstruktur (A) die obengenannten Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,



- R2 Wasserstoff bedeutet,  
D Sauerstoff oder eine Bindung bedeutet,  
E 1-4C-Alkylen bedeutet,  
R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,  
R4 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet, wobei Aryl durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl bedeutet und R41, R42 und R43 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest darstellen, wobei ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest an den Positionen 1, 3 und/oder 4 substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Phenyl, durch R31 und R32 substituiertes Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl und durch R31 und R32 im Phenylrest substituiertes Phenyl-1-4C-alkyl, und am Benzoteil substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und 1-4C-Alkoxy, wobei

R31 und R32 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder 1-4C-Alkylamino bedeuten,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, Carbamoyl, 1-4C-Alkyl, Cyano, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten, oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,

und ihre Salze.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin die Teilstruktur (A) die obengenannten Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

- R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,  
R2 Wasserstoff bedeutet,  
D Sauerstoff oder eine Bindung bedeutet,  
E 1-4C-Alkylen bedeutet,  
R3 1-4C-Alkyl bedeutet,  
R4 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet, wobei Aryl durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl bedeutet und R41, R42 und R43 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest darstellen, wobei ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest am Benzotail substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkoxysubstituenten,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Cyano, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,

oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,

und ihre Salze.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin die Teilstruktur (A) die obengenannten Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,

D eine Bindung bedeutet,

E 1-4C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet, wobei Aryl durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl bedeutet und R41, R42 und R43 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest darstellen, wobei ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest am Benzotail substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkoxysubstituenten,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,

oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,

und ihre Salze.

Eine Ausgestaltung der bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind solche Verbindungen der Formel (I), worin die Teilstruktur (A) die obengenannten Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,

D eine Bindung bedeutet,

E 1-4C-Alkylen bedeutet,  
R3 1-4C-Alkyl bedeutet,  
R4 Benzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl, 4-Methylbenzyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet,  
oder  
R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, den 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylrest darstellen,  
R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,  
oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,  
R7 Halogen bedeutet,  
und ihre Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin die Teilstruktur (A) die obengenannten Bedeutungen (C) oder (D) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,  
D eine Bindung bedeutet,  
E 1-2C-Alkylen bedeutet,  
R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, den 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylrest darstellen,  
R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
und ihre Salze.

Hervorzuhebende besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin die Teilstruktur (A) die obengenannte Bedeutung (C) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,  
D eine Bindung bedeutet,  
E 1-2C-Alkylen bedeutet,  
R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, den 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylrest darstellen,  
R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,  
und ihre Salze.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1, R2, D, E, R3 und R4 die oben angegebene

nen Bedeutungen haben und die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat, und ihrer Salze.

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (II) (siehe beigefügtes Formelblatt) in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat, mit Verbindungen der Formel (III) (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen D, E, R3 und R4 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt. Dabei erhaltene Verbindungen der Formel (I) werden gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze oder erhaltene Salze der Verbindungen der Formel (I) gewünschtenfalls in die freien Verbindungen überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln (II) und (III) erfolgt in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise, vorzugsweise unter Verwendung eines Kupplungsreagenzes. Als geeignete Kupplungsreagenzien seien beispielsweise N,N'-Carbonyldiimidazol, Phosphorsäurediphenylester-azid oder 1-Benzotriazolyl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) genannt, bevorzugt jedoch N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Gewünschtenfalls kann durch Zusatz von 1-Hydroxy-1-H-benzotriazol die Reaktionsführung begünstigt werden.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in polaren, aprotischen oder protischen Lösungsmitteln (z.B. in Dimethylformamid) unter Zusatz oder in Abwesenheit von Wasser und bei Reaktionstemperaturen zwischen 0° C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden,

welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Verbindungen der Formel (III) sind an sich bekannt, z.B. aus der internationalen Patentanmeldung WO 92/12132 oder aus J. Med. Chem. 1995, 38, 2418-2426 oder können auf analoge Weise hergestellt werden.

Verbindungen der Formel (II) können aus den entsprechenden Verbindungen der Formel (IV) (siehe beigefügtes Formelblatt), worin R1 und R2 die obengenannten Bedeutungen haben, die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat und X zweckmäßigerweise Hydroxy (OH) bedeutet, erhalten werden. Dazu werden Verbindungen der Formel (IV) beispielsweise analog einer dem Fachmann aus A. Albert, The Acridines, S. 29-56, Second Edition, Edward Arnold (Publishers) LTD London 1966 bekannten Methode, vorzugsweise so wie in den Beispielen beschrieben, umgesetzt.

Verbindungen der Formel (IV), in denen R1, R2 und X die obengenannten Bedeutungen haben und die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat, lassen sich durch Verseifung der entsprechenden Verbindungen der Formel (IV), in denen X zweckmäßigerweise die Bedeutung Alkoxy (bevorzugt Methoxy) hat, darstellen. Die Reaktion kann analog einer dem Fachmann bekannten Methode durchgeführt werden, z.B. wie in S.R. Sandler, W. Caro, Organic Functional Group Preparations, Volume I, S. 230-232, Academic Press 1968 beschrieben.

Verbindungen der Formel (IV), in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, X die Bedeutung Alkoxy hat und die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat, können durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen der Formel (V) (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben und die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat, mit den entsprechend substituierten Diphenyliodonium-2-carboxylaten der Formel (VI) (siehe beigefügtes Formelblatt), in denen R2 die oben genannte Bedeutung hat, hergestellt werden. Die Reaktion kann in einer dem Fachmann bekannten Weise (z.B. analog wie von R. O. Scherrer und H. R. Beatty in J. Org. Chem. 1980, 45, 2127-2131 oder von G. W. Rewcastle und W. A. Denny in Synthesis 1985, 220-222 beschrieben) ausgeführt werden.

Verbindungen der Formel (V), in denen R1 und X die obengenannten Bedeutungen haben und die Teilstruktur (A) die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat, sind bekannt, z.B. aus Chem. Ber. 1965, 98, 3571-3577 und dem EP-B-0 298 542 oder können auf analoge Weise hergestellt werden.

Diphenyliodonium-2-carboxylate der Formel (VI), in denen R<sub>2</sub> die oben angeführten Bedeutungen hat, sind entweder bekannt, z.B. aus L.F. Fieser, M. J. Haddadin, Org. Syn. Collect. Vol. V, 1037 (1973), R. A. Scherrer, H. R. Beatty, J. Org. Chem. 1980, 45, 2127-2131 oder G. W. Rowcastle, W. A. Denny, Synthesis 1985, 220-222 oder können auf analoge Weise hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Die Abkürzung RT steht für Raumtemperatur, h steht für Stunde(n), min für Minute(n), Ausb. für Ausbeute, Schmp. für Schmelzpunkt, Zers. für Zersetzung, DMF für Dimethylformamid und THF für Tetrahydrofuran und DMSO für Dimethylsulfoxid.

### Beispiele

#### Endprodukte

1. 4-Oxo-4,9-dihydro-thieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure-(4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl)-amid

2,88 g (11,8 mmol) 4-Oxo-4,9-dihydro-thieno[2,3-b]chinolin-8-carbonsäure, 1,8 g (11,8 mmol) Hydroxybenzotriazol und 3,15 g (15,2 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 130 ml trockenem DMF 3 h bei RT gerührt. Dann werden 3,8 g (11,8 mmol) 4-[2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-anilin zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mit 2 l siedendem THF behandelt und abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt, mit 1 l Dichlormethan und 500 ml Wasser versetzt, und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird mit Kochsalz gesättigt, die ausgefallene Substanz abgesaugt und der Rückstand mit dreimal 50 ml Wasser gewaschen. Nach der Umkristallisation in 30 ml Isopropanol erhält man 1,1 g der Titelverbindung mit Schmp. >300°C.

2. 3-Methyl-9-oxo-4,9-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin-5-carbonsäure-(4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl)-amid

1,27 g (4,8 mmol) 3-Methyl-9-oxo-4,9-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin-5-carbonsäure, 0,73 g (4,8 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,28 g (6,2 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 50 ml getrocknetem DMF 1 h bei RT gerührt. Dann werden 1,53 g (4,8 mmol) 4-[2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-anilin zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert [Ethylacetat/Triethylamin (100:1)]. In 200 ml Ethylacetat und 100 ml 0,1-n-Natronlauge aufnehmen und absaugen. Die Phasen trennen und die organische Phase über Magnesiumsulfat trocknen. Nach dem Einengen wird aus 15 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung mit Schmp. 215-218°C.

3. 1,3-Dimethyl-9-oxo-4,9-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin-5-carbonsäure-(4-[2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-phenyl)-amid

1,09 g (4 mmol) 1,3-Dimethyl-9-oxo-4,9-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin-5-carbonsäure, 0,61 g (4 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,03 g (5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 40 ml getrocknetem DMF 2 h bei RT gerührt. Dann werden 1,29 g (4 mmol) 4-[2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl]-anilin zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Die Reaktions-

lösung wird eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert [Ethylacetat/Triethylamin (100:1)]. In 30 ml Dichlormethan aufnehmen und absaugen. Nach dem Einengen der Mutterlauge wird aus 50 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält die Titelverbindung mit Schmp. 219-222°C.

#### Ausgangsverbindungen

##### A1. 4-Oxo-4,9-dihydro-thieno[2,3-b]chinolin-3-carbonsäure

4,35 g (16,5 mmol) 2-(2-Carboxy-phenylamino)-thiophen-3-carbonsäure werden in 116 g Polyphosphorsäure 4 h bei 55°C gerührt. Unter Köhlen werden zur Reaktionslösung 200 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 60°C steigt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen. Man erhält 2,88 g (71 %) der Titelverbindung als amorphen Feststoff.

##### B1. 3-Methyl-9-oxo-4,9-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin-5-carbonsäure

7,9 g (28,5 mmol) 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2-methylthiophen-4-carbonsäure werden in 200 g Polyphosphorsäure 3 h bei 65°C gerührt. Unter Köhlen werden zur Reaktionslösung 400 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 35°C steigt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und über Kieselgel chromatographiert [Ethanol/Triethylamin (50:1)]. In 40 ml Wasser aufnehmen, bei RT mit 2-n-Salzsäure ansäuern und mit 100 ml 50 %igem Ethanol verdünnen. Mit Kochsalz sättigen, absaugen und mit zweimal 10 ml Wasser nachwaschen. Man erhält 1,4 g (19 %) der Titelverbindung mit Schmp. 286° C (Zers.).

##### C1. 1,3-Dimethyl-9-oxo-4,9-dihydro-thieno[3,4-b]chinolin-5-carbonsäure

4,4 g (15 mmol) 3-(2-Carboxyphenylamino)-2,5-dimethylthiophen-4-carbonsäure werden in 150 g Polyphosphorsäure 3 h bei 60°C gerührt. Unter Köhlen werden zur Reaktionslösung 200 ml Wasser so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 40°C steigt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml 2-n-Natronlauge gelöst, filtriert und auf 50°C erwärmt. Mit konz. Salzsäure ansäuern, erneut absaugen und mit zweimal 30 ml Wasser waschen. Man erhält 3,5 g (85 %) der Titelverbindung mit Schmp. 246° C (Zers.).

##### D1. 2-(2-Carboxy-phenylamino)-thiophen-3-carbonsäure

4,4 g (15,9 mmol) 2-(2-Carboxy-phenylamino)-thiophen-3-carbonsäuremethylester werden in 70 ml 2-n-Natronlauge 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Reaktionslösung wird



mit 6-n-Salzsäure angesäuert, der entstehende Niederschlag abgesaugt und mit zweimal 30 ml Wasser gewaschen. Man erhält 4,2 g (quantitativ) der Titelverbindung als amorphen Feststoff.

**E1. 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2-methylthiophen-4-carbonsäure**

8,5 g (29 mmol) 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2-methylthiophen-4-carbonsäuremethylester werden in 100 ml 2-n-Natronlauge 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Reaktionslösung wird mit 6-n-Salzsäure angesäuert, der entstehende Niederschlag abgesaugt und mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen. Man erhält 7,9 g (98 %) der Titelverbindung mit Schmp. 270° C (Zers.).

**F1. 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2,5-dimethylthiophen-4-carbonsäure**

9,3 g (30 mmol) 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2,5-dimethylthiophen-4-carbonsäuremethylester werden in 100 ml 2-n-Natronlauge 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Reaktionslösung wird mit 6-n-Salzsäure angesäuert, der entstehende Niederschlag abgesaugt und mit zweimal 30 ml Wasser gewaschen. Man erhält 7,9 g (89 %) der Titelverbindung als amorphen Feststoff.

**G1. 2-(2-Carboxy-phenylamino)-thiophen-3-carbonsäuremethylester**

6 g (38 mmol) 2-Aminothiophen-3-carbonsäuremethylester, 11,8 g (34 mmol) Diphenyliodoniumcarboxylat und 0,28 g (1,4 mmol) Kupfer(II)-acetat-hydrat werden in 100 ml Isopropanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, in 1 l 0,1-n-Natronlauge aufgenommen, mit zweimal 200 ml Diethylether gewaschen und mit 6-n-Salzsäure angesäuert. Der amorphe Niederschlag wird abgesaugt. Man erhält 4,8 g (50 %) der Titelverbindung als amorphen Feststoff.

**H1. 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2-methylthiophen-4-carbonsäuremethylester**

5,6 g (33 mmol) 3-Amino-2-methylthiophen-4-carbonsäuremethylester, 10,3 g (30 mmol) Diphenyliodoniumcarboxylat und 0,25 g (1,25 mmol) Kupfer(II)-acetat-hydrat werden in 100 ml Isopropanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, in 150 ml 1-n-Natronlauge aufgenommen, mit zweimal 50 ml Diethylether gewaschen und mit 6-n-Salzsäure angesäuert. Den amorphen Niederschlag absaugen und mit zweimal 50 ml Wasser waschen. Man erhält 8,5 g (97 %) der Titelverbindung vom Schmp. 185°C (Zers.).

**I1. 3-(2-Carboxy-phenylamino)-2,5-dimethylthiophen-4-carbonsäuremethylester**

6,2 g (34 mmol) 3-Amino-2,5-dimethylthiophen-4-carbonsäuremethylester, 13,4 g (39 mmol) Diphenyliodoniumcarboxylat und 0,4 g (2 mmol) Kupfer(II)-acetat-hydrat werden in 80 ml Isopropanol 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird eingeengt, in 100 ml 1-n-Natronlauge aufgenommen, mit zweimal 50 ml Diethylether gewaschen und mit 6-n-Salzsäure angesäuert. Den amorphen Niederschlag absaugen und mit zweimal 50 ml Wasser waschen. Man erhält 9,3 g (91 %) der Titelverbindung mit Schmp. 176-177° C.

**K1. 2-Aminothiophen-3-carbonsäuremethylester**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt.

**L1. 3-Amino-2-methylthiophen-4-carbonsäuremethylester**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt.

**M1. 3-Amino-2,5-dimethylthiophen-4-carbonsäuremethylester**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt.

**N1. 4-(2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-ethyl)-anilin**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt.

**O1. Diphenyliodonium-2-carboxylat**

Die Darstellung der Titelverbindung ist literaturbekannt.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie verbessern die Wirkung von Antibiotika und/oder Zytostatika in synergistischer Weise, und sie sind darüber hinaus in der Lage, bereits vorhandene oder im Verlauf der Therapie auftretende Resistenzen gegen Antibiotika und/oder Zytostatika zu überwinden. Dabei können sie nicht nur in Kombination mit anderen Zytostatika oder Antibiotika zur Überwindung des sogenannten "drug resistance" oder "multidrug resistance" eingesetzt werden. Vielmehr eignen sie sich aufgrund ihrer antineoplastischen Eigenschaften per se zur Behandlung von Tumorerkrankungen, beispielsweise zur Verringerung oder Verhinderung der Metastasenbildung und des Tumorwachstums bei Säugern, und aufgrund ihrer antiproliferativen Eigenschaften beispielsweise zur Behandlung von Dermatosen.

In ihrer ausgezeichneten Wirksamkeit, die sich in einer ausgeprägten Resistenzüberwindung zeigt und die gepaart ist mit geringer Toxizität, einer guten Bioverfügbarkeit und dem Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen, unterscheiden sich Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze in überraschender und vorteilhafter Weise von bekannten Resistenzmodulatoren und Krebschemotherapeutika.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel (I) und ihren Salzen gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als alleinige oder begleitende Chemotherapeutika für die Behandlung von Tumoren, z.B. Leukämie, Ovarialkarzinomen, Hodentumoren, Prostatakarzinomen, Blasentumoren, Nierentumoren, Ösophaguskarzinomen und anderen bösartigen Gewebsneubildungen, insbesondere von Darmkrebs, Brustkrebs, Bronchialkarzinomen und Lungenkarzinomen. In gleicher Weise, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen die "drug resistance" von Tumorzellen überwinden können, kann auch die Resistenz gegen bestimmte Malariamittel, wie z.B. Chloroquin, durch die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgehoben werden. Bei der Überwindung der Resistenz gegen Antibiotika ist die Überwindung der Resistenz gegen Chloroquin deshalb von besonderer Bedeutung, da die in einigen Teilen der Erde zunehmende Resistenzentwicklung von *Plasmodium falciparum* (dem Erreger der Malaria tropica) gegen dieses bewährte Malariamittel zunehmende Schwierigkeiten bei der Malariabekämpfung bereitet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin nicht nur zur Überwindung der Resistenz gegen Antibiotika. Vielmehr können sie aufgrund ihrer antiparasitären Eigenschaften zur Behandlung parasitärer, insbesondere tropischer parasitärer Erkrankungen wie beispielsweise Malaria, Schlafkrankheit, Filariose oder Onchozerkose, eingesetzt werden.

Bei der Verbesserung der Wirkung von bzw. der Überwindung der Resistenzentwicklung gegenüber Zytostatika ist von besonderer Bedeutung, daß die Dosis der verabreichten Zytostatika verringert werden kann, was zu einer deutlichen Verringerung der toxischen Nebenwirkungen führt, und daß sich die Zahl der einsetzbaren Zytostatika erhöht, so daß gezielt das für den bestimmten Tumor und den bestimmten Patienten optimal geeignete Zytostatikum ausgewählt werden kann.

Es soll in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen werden, daß aufgrund des geringen Einflusses der Verbindungen der Formel (I) auf das cardiovaskuläre System, z.B. auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, diese Verbindungen in therapeutisch wirksamen Dosen ohne Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen auf das cardiovaskuläre System verabfolgt werden können.

Werden die Verbindungen der Formel (I) und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze als Resistenzmodulatoren bei der Antibiotika- und Zytostatikatherapie verabreicht, so können die Verbindungen der Formel (I) gemeinsam mit den Antibiotika bzw. Zytostatika in einer festgelegten Dosis in Form von Kombinationspräparaten verabfolgt werden, oder die Verbindungen der Formel (I) können separat in einer beliebigen Dosierung und einer geeigneten Darreichungsform als begleitende und unterstützende Wirkstoffe in der Antibiotika- bzw. Zytostatikatherapie eingesetzt werden.

Das Verhältnis von Verbindungen der Formel (I) zu Antibiotikum bzw. Zytostatikum hängt von der zu behandelnden Krankheit, dem Krankheitszustand des Patienten und dem verwendeten Antibiotikum bzw. Zytostatikum ab. Hierbei hat es sich im allgemeinen als vorteilhaft erwiesen, die Verbindungen der Formel (I) bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 30 mg/kg Körpergewicht, bei intravenöser Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, gewünschtenfalls in Form mehrerer Einzelgaben oder als Dauerinfusion zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Die Antibiotika bzw. Zytostatika werden in den für sie üblichen, vorzugsweise jedoch in niedrigeren Dosen verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Tumorerkrankungen.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmakologisch verträglichen Salze bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit Antibiotika oder Zytostatika in der Antibiotika- und/oder Zytostatikatherapie.

Gegenstand der Erfindung ist außerdem die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln, die in Kombination mit Antibiotika oder Zytostatika in der Antibiotika- und/oder Zytostatikatherapie eingesetzt werden sollen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze erhalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflaster (zur transdermalen Arzneiapplikation), Emulsionen, Suspensionen, Aerosolen, Sprays, Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können rektal, per inhalationem, parenteral (perlingual, intravenös, percutan) oder oral appliziert werden.

### Pharmakologie

Die Fähigkeit von Verbindungen der Formel (I), die Resistenz von Tumorzellen gegenüber Zytostatika zu überwinden, wurde in verschiedenen Tests nachgewiesen.

#### 1. Messung der Resistenzüberwindung gegenüber Chemotherapeutika

Die Messung der Resistenzüberwindung erfolgte an der menschlichen T-lymphoblastoiden Zelllinie CCRF-CEM und davon abgeleiteten resistenten Linien (Niethammer et al., *Advances in enzyme regulation*, Weber G. (ed.) 29, 231-245, Pergamon Press: Oxford, New York, 1989) im 3-Tage MTT-Test.

Mit Hilfe des Tetrazolium-Salzes MTT (3-(4,5)-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid) läßt sich die Aktivität von Zellen über die mitochondriale Succinat-Dehydrogenase durch die Reduktion des Tetrazolium-Salzes zum blauen Formazan bestimmen (Mosmann, *Br. J. Cancer*, 52: 205-214, 1983). Über die Stoffwechselaktivität kann dann auf die jeweilige Zellzahl geschlossen werden.

Zum "Screening" wurden exponentiell wachsende Kulturen nach Trypanblau-Zählung in 96-well Microtiterplatten (Flachboden) ausgesät. Die optimale Einsaatdichte wurde für jede Zelllinie in vorgeschalteten Wachstumsexperimenten bestimmt, um ein exponentielles Wachstum während der 3-Tage Inkubation zu gewährleisten.

Zellen wurden in 80 µl Medium (RPMI 1640, 50 % Humanserum) mit Hilfe einer automatischen Pipette (Elektropipette, Tecnomara) ausplattiert. Die zu untersuchenden Modulatoren wurden in 100 % DMSO gelöst und anschließend mit Medium weiter verdünnt. Die DMSO-Endkonzentration betrug in allen Ansätzen 0,1 %. 10 µl Zytostatika-Lösung und 10 µl Modulator-Lösung wurden der Zellkultur zugefügt. Bei der Kontrolle wurden entsprechend 20 µl Medium pipettiert.

Nach einer 3-Tage Inkubation im Brutschrank bei 37°C und 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre wurden 10 µl MTT (Endkonzentration 0,5 mg/ml) pipettiert. Anschließend wurden die Platten weitere 4 h inkubiert. Nach 5 min Zentrifugation bei 200 x g (Labofuge 6000, Heraeus) wurden 60 µl des Überstandes entfernt und 150 µl DMSO zugegeben. Die Platten wurden zur Solubilisierung des gebildeten Formazans 1 h auf einem Mikrotiterplattenschüttler (Vibrax-VXR, Ika) geschüttelt.

Die Quantifizierung des gebildeten Formazans erfolgte mit Hilfe eines automatischen Mikrotiterplatten-Reader (EL 311, Bio-Tec Instruments) bei 540 nm. Die Referenz-Wellenlänge betrug

690 nm. Die Absorptionsdaten wurden als Mittelwerte einer 3fach-Bestimmung  $\pm$  SEM angegeben. Dosis-Wirkungskurven wurden durch Plotten der Formazanbildung in Prozent der Kontrolle gegen die jeweilige Zytostatikumkonzentration erhalten.

In der folgenden Tabelle 1 sind die ermittelten Untersuchungsergebnisse wiedergegeben. Als Zelllinie wurde jeweils CCRF-VCR 1000, als Zytostatikum Vincristin eingesetzt. Die Konzentration der entsprechenden Verbindungen betrug jeweils 3  $\mu$ M bzw. 10  $\mu$ M. Die Nummern der untersuchten Verbindungen entsprechen den Nummern in den Beispielen. Als Untersuchungsergebnis ist der RMF-Wert (Resistenzmodulationsfaktor) angegeben. Der RMF-Wert ist der Quotient aus IC<sub>50</sub>-Wert (ng/ml) Zytostatikum allein und IC<sub>50</sub>-Wert Zytostatikum + untersuchte Verbindung.

**Tabelle 1**

Ermittlung des Resistenzmodulationsfaktors

Verbdg.-Nr.	RMF-Wert (in Gegenwart von 50 % Humanserum)
2 (3 $\mu$ M)	211
2 (10 $\mu$ M)	505
3 (3 $\mu$ M)	23
3 (10 $\mu$ M)	243

RMF-Wert = IC<sub>50</sub> (ng/ml) Zytostatikum / IC<sub>50</sub> (ng/ml) Zytostatikum + jeweilige Verbindung.

## 2. Messung der P-Glykoprotein-Hemmung

"Multidrug" resistente und sensible Zellen der t-lymphoblastoiden Leukaemiezelllinien CCRF-VCR1000 und CCRF-CEM werden aus der Zellkultur entnommen und durch Zentrifugation geerntet. Die Zellen werden in RPMI-Medium (pH= 7,3 bzw. 7,8) ohne fötales Kälberserum aufgenommen und für 30 min mit den steigenden Konzentrationen von Resistenzmodulatoren bei 37°C inkubiert. Anschließend wird Rhodamin 123 zugegeben (Endkonzentration 0,8 mg/l) und eine weitere h bei 37°C inkubiert. Die zelluläre Rhodamin 123 Fluoreszenz wird mit Hilfe eines fluoreszenzaktivierten Zellsorters gemessen. Die Anregungswellenlänge beträgt 488 nm. Die Rhodamin 123 Fluoreszenz wird bei 520 nm gemessen. Aus den erhaltenen Daten werden Dosis-Wirkungskurven erstellt, deren EC<sub>50</sub>-Wert als Maß für die Potenz eines Modulators zur

Aufhebung der P-Glykoprotein vermittelten Rhodamin 123 Minderakkumulation herangezogen wird.

In der folgenden Tabelle 2 sind die ermittelten  $EC_{50}$ -Werte für einige untersuchte Verbindungen wiedergegeben. Die Nummern der untersuchten Verbindungen entsprechen den Nummern in den Beispielen.

**Tabelle 2**

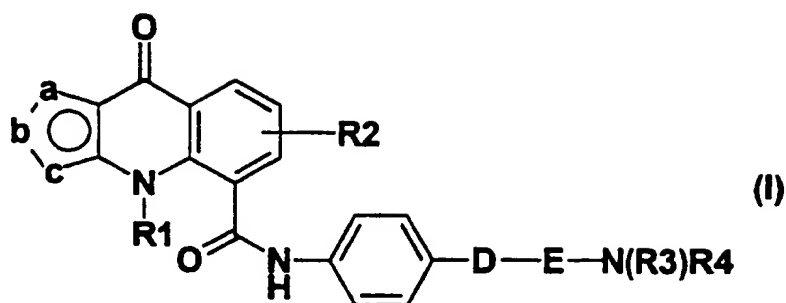
Messung der P-Glykoprotein-Hemmung

Verbdg.-Nr.	p $EC_{50}$
2	8,1 (pH = 7,8)
3	8,0 (pH = 7,8)

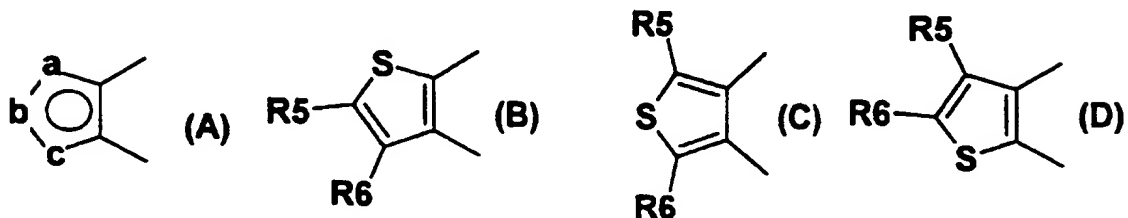


Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (I)



worin die nachfolgend mit (A) bezeichnete Teilstruktur die Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,



R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Nitro oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

D Sauerstoff, Schwefel, die Gruppe -N(Z)- oder eine Bindung bedeutet, wobei Z Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

E 1-4C-Alkylen bedeutet,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet, wobei Aryl durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl bedeutet und R41, R42 und R43 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest darstellen, wo-

bei ein substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest an den Positionen 1, 3 und/oder 4 substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1-4C-Alkyl, Carboxy, Phenyl, durch R31 und R32 substituiertes Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl und durch R31 und R32 im Phenylrest substituiertes Phenyl-1-4C-alkyl, und am Benzotell substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, 1-4C-Alkoxy und Di-1-4C-alkylamino, wobei

R31 und R32 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen oder 1-4C-Alkylamino bedeuten,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Di-1-4C-alkylaminocarbonyl, 1-4C-Alkylaminocarbonyl, Carbamoyl, Carboxy, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Cyano, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,

oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,

und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin die Teilstruktur (A) die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

D Sauerstoff oder eine Bindung bedeutet,

E 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Aryl-1-4C-alkyl bedeutet, wobei Aryl durch R41, R42 und R43 substituiertes Phenyl bedeutet und R41, R42 und R43 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeuten,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest darstellen, wobei ein substituierter 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinrest am Benzotell substituiert sein kann mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen 1-4C-Alkoxy-substituenten,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Cyano, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,

oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,

und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin die Teilstruktur (A) die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen (B), (C) oder (D) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,

D eine Bindung bedeutet,

E 1-4C-Alkylen bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Benzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl, 4-Methylbenzyl oder 4-Methoxybenzyl bedeutet,

oder

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, den 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylrest darstellen,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, durch R7 substituiertes Phenyl oder 1-4C-Alkylthio bedeuten,

oder, falls sie benachbart sind, R5 und R6 gemeinsam und unter Einschluß der Kohlenstoffatome an die sie gebunden sind auch einen Cyclohexenring darstellen können,

R7 Halogen bedeutet,

und ihre Salze.

4. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin die Teilstruktur (A) die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen (C) oder (D) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,

D eine Bindung bedeutet,

E 1-2C-Alkylen bedeutet,

R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, den 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylrest darstellen,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin die Teilstruktur (A) die in Anspruch 1 genannte Bedeutung (C) hat,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten,

D eine Bindung bedeutet,

E 1-2C-Alkylen bedeutet,

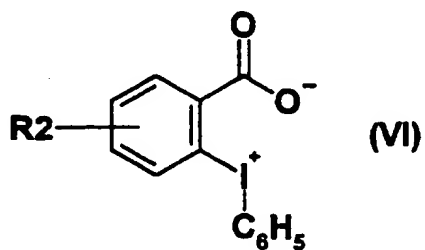
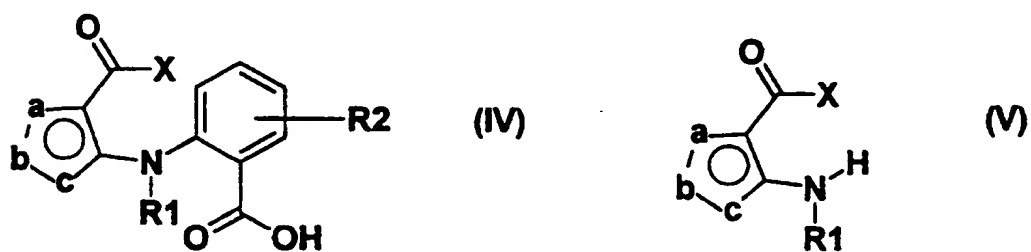
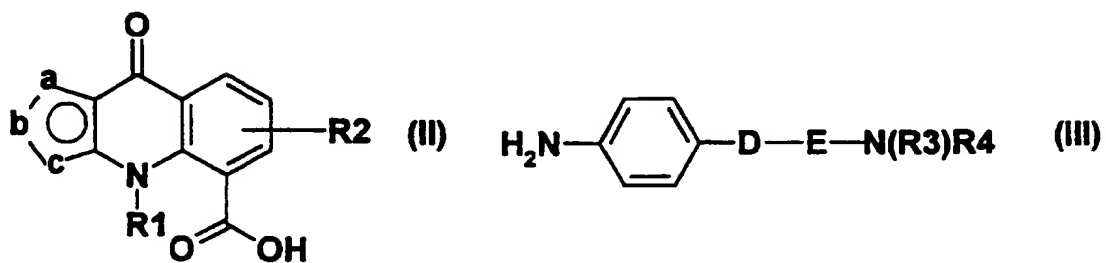
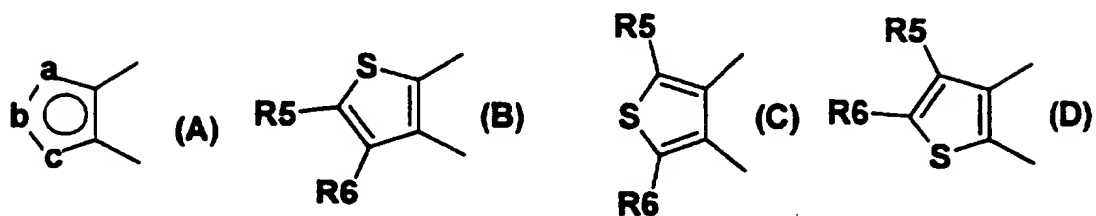
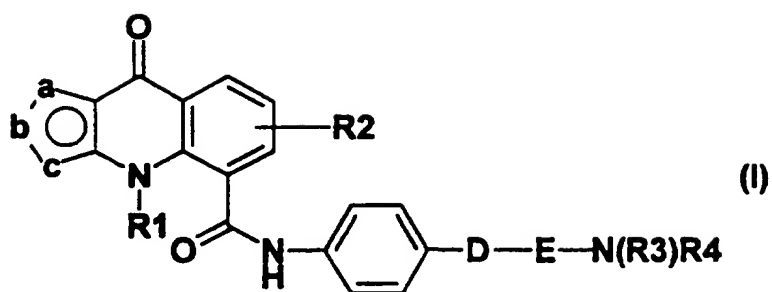
R3 und R4 gemeinsam und unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das beide gebunden sind, den 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolinylrest darstellen,

R5 und R6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeuten,

und ihre Salze.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen.
7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze, zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
8. Arzneimittel zur Verbesserung der Wirkung von Antibiotika und/oder Zytostatika und/oder zur Überwindung der Resistenz gegenüber Antibiotika und/oder Zytostatika enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.
9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem Zytostatikum.
10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem Antibiotikum.

## FORMELBLATT



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 97/00404

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D495/04 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92 12132 A (LABORATOIRES GLAXO S.A.) 23 July 1992 cited in the application see the whole document ---	1,6-10
Y	WO 95 26337 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 5 October 1995 see claims ---	1,6-10
Y	WO 94 01408 A (LABORATOIRES GLAXO S.A.) 20 January 1994 see the whole document -----	1,6-10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents</p> <p>* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>* "E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>* "&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">17 April 1997</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">29.04.97</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Frelon, D</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int: International Application No

PCT/EP 97/00404

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9212132 A	23-07-92	AU 652996 B	15-09-94
		AU 1154392 A	17-08-92
		CA 2100258 A	12-07-92
		CZ 9301378 A	16-02-94
		EP 0494623 A	15-07-92
		EP 0569380 A	18-11-93
		HU 68856 A	28-08-95
		HU 9500524 A	30-10-95
		IL 100631 A	12-09-96
		JP 6506440 T	21-07-94
		NZ 241278 A	26-05-94
		PL 168202 B	31-01-96
		SK 73093 A	12-01-94
		US 5604237 A	18-02-97
-----			
WO 9526337 A	05-10-95	AU 2194395 A	17-10-95
		CA 2186380 A	05-10-95
		EP 0754176 A	22-01-97
-----			
WO 9401408 A	20-01-94	AU 4567193 A	31-01-94
		EP 0649410 A	26-04-95
		JP 8508974 T	24-09-96
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT/EP 97/00404

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D495/04 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 92 12132 A (LABORATOIRES GLAXO S.A.) 23.Juli 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1,6-10
Y	WO 95 26337 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 5.Oktober 1995 siehe Ansprüche ---	1,6-10
Y	WO 94 01408 A (LABORATOIRES GLAXO S.A.) 20.Januar 1994 siehe das ganze Dokument -----	1,6-10

☐ Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17.April 1997

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

29.04.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Frelon, D



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/00404

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9212132 A	23-07-92	AU 652996 B	15-09-94
		AU 1154392 A	17-08-92
		CA 2100258 A	12-07-92
		CZ 9301378 A	16-02-94
		EP 0494623 A	15-07-92
		EP 0569380 A	18-11-93
		HU 68856 A	28-08-95
		HU 9500524 A	30-10-95
		IL 100631 A	12-09-96
		JP 6506440 T	21-07-94
		NZ 241278 A	26-05-94
		PL 168202 B	31-01-96
		SK 73093 A	12-01-94
		US 5604237 A	18-02-97
WO 9526337 A	05-10-95	AU 2194395 A	17-10-95
		CA 2186380 A	05-10-95
		EP 0754176 A	22-01-97
WO 9401408 A	20-01-94	AU 4567193 A	31-01-94
		EP 0649410 A	26-04-95
		JP 8508974 T	24-09-96

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**